

Hepatik Ven Trombozunun Nadir Bir Sebebi: Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri

Fatih YILMAZ¹, Mesut AYER², İdris İNCE³, F. Aylin AYER²

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

²Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

ÖZET

Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri (PNH, Strübing–Marchiafava–Micheli sendromu) intravasküler hemoliz, hemoglobinüri ve sıklıkla ciddi venöz trombotik komplikasyonlara neden olan nadir edinsel klonal hemopoietik kök hücre hastalığıdır. PNH'nin en önemli komplikasyonu özellikle batın içi venleri etkileyen trombotik olaylardır. Hepatik ven trombozu (Budd-Chiari sendromu) PNH hastalarında sık gözlenir. Burada ilk olarak bisitopeni ve splenomegali ile kliniğimize başvuran ve yatışı sırasında PNH tanısı koyulan bir olgu sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Hepatik ven trombozu, Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri

ABSTRACT

Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Rare Cause Of Hepatic Vein Thrombosis

Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH, Strübing–Marchiafava–Micheli syndrome) is a rare acquired clonal disorder of haematopoietic stem cells causing intravascular haemolysis, haemoglobinuria and occasionally severe venous thrombotic complications. The most important complications of PNH, are thrombotic events, especially affecting intra-abdominal veins. Hepatic vein thrombosis (Budd-Chiari syndrome) is common in PNH patients. Herein, we present a case who was admitted to our clinic with bicytopenia, splenomegaly and diagnosed to have PNH during hospitalization.

Key Words: Hepatic vein thrombosis, Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri (PNH) CD55 (DAF: Decay accelerating factor) ve CD59 (MIRL: Membran inhibitor of reactive lysis) eksikliğine bağlı eritrosit hücre membranının komplemanın litik etkisine maruz kalması sonucu kronik intravasküler hemoliz ile karakterize edinsel hemolitik anemidir. PNH'nin en önemli komplikasyonu özellikle batın içi venleri etkileyen trombotik olaylardır. Tromboz sıklıkla hepatik, portal, mezenterik, splenik ve renal venler gibi trombozun sık olarak görülmeyeceği bölgelerde izlenir. Trombozun tedavisi ve rekürrensini önlenmesinde antikoagülan tedavinin yararlı olduğu bilinmektedir (1). Biz yazımızda hepatik ven trombozu ile prezente olan PNH'li hastamızı sunuyoruz.

OLGU SUNUMU

Yirmi dokuz yaşında erkek hasta, bir aydır süren halsizlik, bulantı, kusma, karın ağrısı şikayetleri ile değerlendirilip laboratuvar tetkiklerinde anemi, trombositopeni ve splenomegali saptanması üzerine merkezimize yönlendirilmişti. Hastanın fizik muayenesinde arteriyel kan basıncı: 120/75 mm Hg ve nabız: 84/dakika ve ritmikti. Batın muayenesinde 2 cm

düzgün kenarlı hepatomegalisi ve 3 cm splenomegalisi vardı. Diğer sistem muayeneleri doğaldı.

Laboratuvar tetkiklerinde; lökosit: 4260/mm³, nötrofil: 2320/mm³, RBC: 3.250x10³/mm³, hemoglobin: 9.8g/dl, hematokrit: %30.7, trombosit: 124.000/mm³, MCV: 76.3 fL, eritrosit sedimentasyon hızı 35 mm/saat, glukoz: 108 mg/dl, üre: 25 mg/dl, kreatinin: 0.84 mg/dl, ürik asit: 5.3 mg/dl, albumin: 3.9 gr/dl, globulin: 3.7gr/dl, aspartat aminotransferaz (AST): 30 U/l, alanin aminotransferaz (ALT): 27 U/l, gama glutamil transferaz (GGT): 100 U/l, alkalin fosfataz (ALP): 126 U/l, laktat dehidrogenaz (LDH) : 855 U/l, total bilirubin: 3.65 mg/dl, indirekt bilirubin: 2.88 mg/dl, demir: 32 µg/dl, total demir bağlama kapasitesi: 307 µg/dl, ferritin: 7.4 ng/ml, transferrin saturasyonu: % 10.4, protrombin zamanı: 15.0 saniye, INR: 1.11, aktive tromboplastin zamanı: 32.5 saniye idi. Düzeltilmiş retikülosit oranı % 4.2, direkt ve indirekt coomb's testleri negatif ve protein elektroforezi normaldi. IgA: 2.44 gr/l, IgG: 16.3 gr/l, IgM: 0.69 gr/l ve hepatit B, hepatit C ve HIV serolojileri negatifti. Hemoglobin elektroforezinde HbA: %97.9, HbA2: %2.0, HbF: %0.1, HbS: %0.1 idi.

Batın ultrasonografisinde dalak 135 mm (splenomegali), portal sistem doppler ultrasonografide portal ven çapı 14 mm ve lümeni açık, posterior hepatik ven duvarında geniş açı ile oturan 22x9.4 mm boyutlarında hipoekoik trombus materyali izlendi. Renkli doppler ultrasonografik incelemede normal ondüler hepato-pedal akım paterni izlendi ve dalak uzunluğu 158mm (splenomegali) ölçüldü. Periferik yaymada makrositoz, anizositoz, seyrek blister hücreleri ve gözyaşı hücreleri izlendi.

Hastada indirekt hiperbilirubinemi, LDH yüksekliği, coomb's testlerinin negatif olması ve demir eksikliği anemisi nedeni ile ön planda intravasküler hemoliz ve PNH düşünüldü. Asit-ham hemoliz testi pozitif. PNH tanısını kesinleştirmek için periferik kandan yapılan akım sitometrik incelemede CD55 ve CD59 kontrol grubuna göre düşük saptandı ve sonuçlar PNH ile uyumlu bulundu. PNH ve hepatik ven trombozu tanısı ile oral antikoagülan tedavi başlanarak takibe alındı. İki yıllık takibi sonrasında hastanın son laboratuvar tetkiklerinde lökosit: 5730/mm³, nötrofil: 3920/mm³, RBC: 4.130x10³/mm³, hemoglobin: 11.2 gr/dl, hematokrit: %35.4, trombosit: 149.000/mm³, MCV: 78.7 fL ve LDH: 562 U/l, total bilirubin: 2.57 mg/dl, indirekt bilirubin: 1.64 mg/dl idi.

TARTIŞMA

Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH) eritrosit membran proteinlerinde gelişen edinsel eksiklik sonucu eritrositlerin komplemanın litik etkisine aşırı duyarlı hale gelmesi ile oluşan ve kronik intravasküler hemoliz ile karakterize kronik hemolitik anemidir (2). PNH eritrosit ve diğer hücreleri komplemanın litik etkisinden koruyan CD55, CD59, C8 binding proteinin hücre yüzeylerine bağlanmasını sağlayan glikozil fosfotidil inositol (GPI)'ün sentezini kontrol eden PIG-A genindeki somatik mutasyon sonucu gelişir (3).

Hastalığın seyrinde değişik derecede anemi, granülositopeni ve trombositopeni izlenir ve karakteristik özelliği olan paroksizmal hemoglobinüri ve sabah ilk idrarın koyu renkte olması hastaların ancak dörtte birinde görülür. Hemoglobinüri ile birlikte LDH yüksekliği, indirekt hiperbilirubinemi, retikülositoz, azalmış haptoglobulin olan hastalarda PNH'yı ayırıcı tanıda düşünmek gerekir. Hastamızda hemolizin indirekt bulguları olarak LDH yüksekliği, hiperbilirubinemi ve retikülositoz vardı ancak sabah ilk idrarda koyuluk tespit edilemedi. PNH antikor ilişkili otoimmün hemolitik anemi olmadığı için direkt ve indirekt coomb's testleri negatiftir. Hastamızda da direkt ve indirekt coomb's testleri negatiftir. PNH'nin kesin tanısı akım sitometri ile eritrositleri komplemanın litik etkisine karşı koruyan CD55 ve CD59 eksikliğinin gösterilmesi ile konulur. Tanıda asit ham ve sükröz lizis testide kullanılır. Hastamızda asit

ham testi pozitif ve akım sitometrik incelemesi PNH ile uyumluydu.

PNH'nin klinik seyri sırasında aplastik anemi, akut miyeloblastik lösemi, özellikle batın içi venleri etkileyen tekrarlayan venöz trombozlar ve dalak rüptürü izlenir (4). PNH seyrinde izlenen venöz trombozlar major komplikasyonlardır ve sıklıkla hepatik, portal, splenik, mezenterik ve renal venlerde izlenir (5). PNH'ta trombus kan akımının artması, kan basıncı ve pH düşüklüğü nedeniyle hepatik venlerde portal venlerden daha sık izlenmektedir. Hastalarda portal ven trombozu varsa sıklıkla hepatik ven trombozu da vardır (6,8). Vakamızda tromboz hepatik vende izlendi ancak splenik, mezenterik ve portal venlerde tromboz izlenmedi.

Hepatik ven trombozu gelişen hastalarda hepatomegali ve assit ön planda izlenirken (Budd Chiari sendromu), portal ven trombozu gelişen vakalarda sitopeniler ve splenomegali daha sık görülür (1,8). Vakamızda belirgin assit ve hepatomegali izlenmemiş olup portal hipertansiyonun diğer bulguları olan splenomegali ve bisitopeni görülmüştür. Literatürde bisitopeni ve splenomegalinin izlendiği hepatik ven trombozlu hastalar bildirilmiştir (9). Arteriyel ve venöz trombozun tanısında altın standart anjiyografi olsa da vakamızda non invaziv doppler ultrasonografi ile tanı konulmuştur.

PNH tedavisinde akut dönemde fibrinolitik ajanlar kullanılsa da kanama komplikasyonu ve başarı şansının düşük olması nedeniyle çok tercih edilmemektedir. Trombozlu hastaların tedavisinde özellikle trombus tekrarının önlenmesi için antikoagülan tedavi gerekmektedir. Vakamızda önce unfraksiyone heparin kullanılmış daha sonra warfarin ile tedaviye devam edilmiştir. PNH'nin güncel tedavisinde kullanılan monoklonal antikor olan eculizumab C5 (kompleman 5) konvertaz enzimini inhibe ederek membran atak kompleksi (C5b-9) oluşumunu engeller ve kompleman aracılı hücre lizisini önlemiş olur. Vakamızda eculizumab temin edilemediği için kullanılamamış, antikoagülan tedavi ile izlenmiştir.

SONUÇ

Coomb's negatif hemolitik anemi ve demir eksikliği anemisi olan hastalarda PNH düşünülmeli ve tanısı akım sitometri ile kesinleştirilmelidir. PNH seyrinde portal hipertansiyon bulguları geliştiği zaman portal venöz sistem trombozu aranmalıdır. Assit ve hepatomegalinin varlığında sıklıkla hepatik ven trombozu, assit ve hepatomegalinin olmadığı portal hipertansiyonlu hastalarda ise portal ven trombozu aranmalıdır. Hepatik ven trombozunda assit ve hepatomegali olmadan portal hipertansiyonun diğer bulguları olan splenomegali ve sitopeniler izlenebilir. Vakayı sunmaktaki amacımız hepatik ven

trombozunun assit ve hepatomegali olmadan nadiren de olsa splenomegali ve bisitopeni ile birlikte

görülebileceğine dikkat çekmektedir.

KAYNAKLAR

1. H Tomizuka, K Hatake, S Kitagawa et al. Portal vein thrombosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Acta Haematol* 1999; 101: 149-52.
2. B Rotoli, L Luzzatto. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Semin Hematol* 1989; 26: 201-207.
3. G Socie, J Mary, A Gramont et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: Long-term follow up and prognostic factors. *The Lancet* 1996; 348: 573-77.
4. D Zimmerman, WR Bell. Venous thrombosis and splenic rupture in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Med* 1980; 68: 275-79.
5. D Valla, D Dhumeaux, G Babany et al. Hepatic vein thrombosis in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Gastroenterology* 1987; 93: 569-75.
6. Grossman JA, McDermott WV Jr. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria associated with hepatic and portal venous thrombosis. *Am J Surg* 1974; 127: 733-36.
7. L Schmetts, H Hagege, C Merlet et al. Porto-hepatic thrombosis, revealing paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, followed by regression induced by heparin therapy. *Gastroenterol Clin Biol* 1993; 17: 955-58.
8. JM Nicolas, F Cervantes, A Lopez-Guillermo et al. Thrombosis of the portal vein as a complication of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Rev Clin Esp* 1990; 187: 287-89
9. Mandala E, Lafaras C, Goulis I, Tsioni K, Georgopoulou V, Ilonidis G. Treatment of a patient with classical paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and Budd-Chiari syndrome, with complement inhibitor eculizumab. *Case Report. Hippokratia* 2013;17:81-84